

Instituto  
Mexicano  
de la Propiedad  
Industrial



REC'D 09 MAR 2004

WIPO

PCT

## COPIA CERTIFICADA

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta SOLICITUD DESCRIPCIÓN DIBUJOS de solicitud PATENTE.

Número IL/a/2002/000046 presentada en este Organismo, con fecha 13 DE DICIEMBRE DE 2002.

México, D.F. 18 de febrero de 2004.

MX/03/93

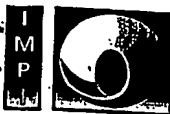
LA COORDINADORA DEPARTAMENTAL  
DE ARCHIVO DE PATENTES.

T.B.A. YOLANDA JARDÓN HERNÁNDEZ

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

BEST AVAILABLE COPY



INSTITUTO MEXICANO DE  
LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

Dirección Divisinal de Patentes

Expediente: JL/E/2002/000046  
Fecha: 13/DIC/2002 Hora: 15:53  
Folio: JL/E/2002/000943

391650



JL/E/2002/000943

Uso exclusivo del IMPI

No. de expediente

No. de folio de entrada

Fecha y hora de presentación

- ☒ Solicitud de Patente  
☐ Solicitud de Registro de Modelo de Utilidad  
☐ Solicitud de Registro de Diseño Industrial

☐ Modelo ☐ Dibujo

Antes de llenar la forma lee las consideraciones generales al reverso.

**DATOS DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S)**

El solicitante es el inventor(\*) ☐

El solicitante es el causahabiente ☒

Nombre(s):

ARTURO JIMÉNEZ BAYARDO

2) Nacionalidad (es): MEXICANO

3) Domicilio; calle, número, colonia y código postal: AV. HIDALGO No. 737 COL. CENTRO C.P. 44290

Población, Estado y País: GUADALAJARA, JALISCO. MÉXICO

4) Teléfono (clave):

5) Fax (clave):

(\*) Debe llenar el siguiente recuadro

**DATOS DEL (DE LOS) INVENTOR(ES)**

6) Nombre(s): ARTURO JIMÉNEZ BAYARDO

7) Nacionalidad (es): MEXICANO

8) Domicilio; calle, número, colonia y código postal: AV. HIDALGO No. 737 COL. CENTRO C.P. 44290

Población, Estado y País: GUADALAJARA, JALISCO. MÉXICO

9) Teléfono (clave):

10) Fax (clave):

**DATOS DEL (DE LOS) APODERADO(S)**

11) Nombre(s): PORFIRIO GARCIA VILLA; MARIA TERESA IBARRA; ANA PAULINA ZEPEDA FERNÁNDEZ; JORGE HUMBERTO IBARRA Y FRANCISCO GONZALEZ OSUNA, INDISTINTAMENTE. 12) R G P:

13) Domicilio; calle, número, colonia y código postal: TOREADOR No. 1529 COL. HACIENDA DEL TEPEYAC C.P. 45050

Población, Estado y País: ZAPOPAN, JALISCO. MÉXICO

14) Teléfono (clave): (33) 3125 4784

15) Fax (clave): (33) 3125 4784

16) Personas Autorizadas:

17) Denominación o Título de la Invención:

"SOLUCIÓN INYECTABLE INTRAVITREA PARA EL TRATAMIENTO DE HEMORRAGIAS VITREAS"

18) Fecha de divulgación previa

19) Clasificación Internacional

Uso exclusivo del IMPI

Día Mes Año

20) Divisinal de la solicitud

21) Fecha de presentación

Número

Figura jurídica

Día Mes Año

22) Prioridad Reclamada:

Fecha de presentación:

No. de serie

País

Día

Mes

Año

- ☒ Comprobante de pago de la tarifa  
☒ Descripción y reivindicación (es) de la invención  
☒ Dibujo (s) en su caso  
☒ Resumen de la descripción de la invención  
☒ Documento que acredita la personalidad del apoderado

**Lista de verificación (uso interno)**

- ☒ Documento de cesión de derechos  
☐ Constancia de depósito de material biológico  
☐ Documento (s) comprobatorio(s) de divulgación previa  
☐ Documento (s) de prioridad  
☐ Traducción

Bajo protesta de decir verdad, manifiesto que los datos asentados en esta solicitud son ciertos.

PORFIRIO GARCIA VILLA

Nombre y firma del solicitante o su apoderado

ZAPOPAN, JALISCO  
13 DE DICIEMBRE DE 2002

Lugar y fecha

**ANEXO DE LA SOLICITUD DE PATENTE RELATIVA A:**

**Título de la Invención:**

**SOLUCION INYECTABLE INTRAVITREA PARA EL  
TRATAMIENTO DE HEMORRAGIAS VITREAS**

**Solicitante: ARTURO JIMENEZ BAYARDO**

**Inventores (Continuación del apartado II de la hoja de solicitud):**

**Nombre: MIGUEL PADILLA MORONES**

**Nacionalidad: Mexicano**

**Domicilio: Av. Hidalgo 737 Col Centro Guadalajara, Jalisco C.P. 44290**

**Nombre: JAIME R. GONZALEZ**

**Nacionalidad: Mexicano**

**Domicilio: Av. Hidalgo 737 Col Centro Guadalajara, Jalisco C.P. 44290**

**Nombre: VICTORIA E. SANCHEZ CASTELLANOS**

**Nacionalidad: Mexicana**

**Domicilio: Av. Hidalgo 737 Col Centro Guadalajara, Jalisco C.P. 44290**

**Nombre: LEOPOLDO MARTIN BAIZA DURAN**

**Nacionalidad: Mexicana**

**Domicilio: Av. Hidalgo 737 Col Centro Guadalajara, Jalisco C.P. 44290**

**Zapopan, Jalisco a 13 de Diciembre de 2002**

**SOLUCION INYECTABLE INTRAVITREA PARA EL**  
**TRATAMIENTO DE HEMORRAGIAS VÍTREAS**

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

5    **1. Campo de la invención.**

La presente invención se relaciona con una solución inyectable de aplicación oftálmica. Mas específicamente, una solución farmacéuticamente adecuada para ser inyectada intraocularmente en el cuerpo vítreo del ojo para el tratamiento de hemorragias vítreas.

10   **2. Descripción del Arte Previo.**

La retinopatía diabética proliferativa, traumatismos oculares y otros desordenes oftalmológicos producen algunas veces la ruptura o fuga de los vasos sanguíneos retinianos con el sangrado resultante hacia el humor vítreo del ojo. Este hecho es conocido en la medicina como hemorragia vítrea y se

15   manifiesta típicamente como un enturbiamiento u opacificación del humor vítreo. El pronóstico de la hemorragia vítrea depende de la enfermedad subyacente y en pacientes con retinopatía diabética, como enfermedad de base, el pronóstico empeora tanto para la resolución de la hemorragia vítrea como para la recuperación visual. De acuerdo con estadísticas, cada año

20   ocurren alrededor de 450,000 casos de hemorragia vítrea tan sólo en los

Estados Unidos de América y la única alternativa disponible hasta ahora para tratar dicha hemorragia es la cirugía.

La hemorragia vítrea puede ser el signo de presentación oftálmica de un número importante de enfermedades retinianas, así como una causa mayor de pérdida de la visión. La hemorragia vítrea está algunas veces acompañada de desgarros o desprendimientos de retina por lo que es importante que tal desgarro o desprendimiento sea diagnosticado rápidamente y reparado quirúrgicamente. La demora en el diagnóstico y reparación del desgarro o desprendimiento de la retina puede causar un daño irreversible a las células fotorreceptoras de la retina en la región del desgarro o desprendimiento que puede conducir a una disminución de la visión del paciente.

Además el no atender oportunamente el desprendimiento de la retina pueda dar como resultado una hemorragia vítrea adicional y/o la formación de tejido fibroso en el sitio de la hemorragia. Tal formación de tejido fibroso puede producir una unión fibrosa no deseable entre el cuerpo vítreo y la retina.

El procedimiento típico utilizado para reparar los desgarros o desprendimientos de la retina requiere que el cirujano sea capaz de observar a través del humor vítreo para visualizar la región dañada de la retina. Cuando la hemorragia vítrea ha ocurrido, la presencia de sangre dentro del vítreo puede provocar que éste se enturbie y que el cirujano no pueda visualizar la

retina a través del cuerpo vítreo. Además, la presencia de sangre dentro del vítreo puede deteriorar significativamente la visión del paciente a través del ojo afectado y este problema persistiría hasta que la sangre haya sido aclarada sustancial o totalmente.

5 De acuerdo con estudios relacionados en este campo, solo alrededor del 22% de los pacientes que han sufrido de hemorragia vítrea pueden recuperar su visión sin ningún tratamiento al cabo de un año de haberse producido dicha hemorragia. En estos casos, el prolongado periodo de un año que lleva la reabsorción natural de la hemorragia del vítreo para desvanecer el enturbiamiento del humor vítreo, lo suficiente como para permitir la visualización transvítrea de la retina, va en contra de la salud del paciente porque ello origina un retraso considerable en el diagnóstico y tratamiento de un desgarro o desprendimiento de la retina. Por esta razón, esperar la aclaración natural del vítreo en ninguna forma es una opción recomendable.

10

15 Además, aún cuando la hemorragia vítrea no esté acompañada por desgarro o desprendimiento de retina, es difícil verificar que ello no ha ocurrido debido a que el enturbiamiento hemorrágico del vítreo impide al médico especialista la realización del examen fundoscópico de rutina de la retina.

20 Por otra parte, actualmente el procedimiento típico para eliminar una

hemorragia vítrea consiste en hacer una vitrectomía, que es una cirugía altamente especializada por medio de la cual todo o una parte del cuerpo vítreo es removido del interior del ojo y reemplazado por un líquido transparente para permitir al cirujano la visualización de la retina lo suficiente para poder examinarla y/o reparar quirúrgicamente la hemorragia y algún desgarro o desprendimiento de retina acompañante.

Sin embargo, además de la habilidad altamente requerida para llevar a cabo los procedimientos de vitrectomía, esta cirugía está asociada con algunas desventajas, riesgos y complicaciones significativas. Por ejemplo, el acto de remoción del vítreo puede provocar adicionales desgarros o desprendimientos de la retina, o producir hemorragia adicional de los vasos sanguíneos retinianos ya debilitados. Asimismo, el paciente al que se le practica una vitrectomía queda expuesto a un alto riesgo de infecciones del ojo que incluso pueden conducir a la ceguera. Otro inconveniente de dicha cirugía es que puede propiciar el desarrollo de cataratas en un corto periodo de tiempo, lo que hace necesaria una cirugía de catarata adicional.

A los inconvenientes anteriores hay que agregar que las vitrectomías son muy costosas y que el paciente se ve expuesto a riesgos excesivos asociados con la anestesia sistémica.

Se sabe además de otras alternativas que están en fase de

experimentación para el tratamiento de las hemorragias vítreas que proponen la inyección intravítrea de urea o carbamida y también otra que consiste en inyectar una enzima (hialuronidasa). Aunque existen estas dos opciones alternas, según se desprende de lo reportado en publicaciones médicas el

5 Vitrase continúa en fase de experimentación desde hace ya algunos años y no ha podido superar algunas reacciones adversas derivadas de su aplicación intravítrea por lo que su pronosticada eficacia en el tratamiento de las hemorragias vítreas aún no ha sido comprobada para considerar dicha enzima como una alternativa confiable y segura para el tratamiento de tales

10 hemorragias. Se sabe, por ejemplo, que el Vitrase provoca una gran reacción inflamatoria al ser inyectada, en tanto que el modelo experimental a base de urea o carbamida, que aquí también se discute para efectos de comparación con la presente invención, no ofrece la misma efectividad que con la nueva solución inyectable propuesta en esta solicitud.

15

### **OBJETOS DE LA INVENCION**

Es un objeto de la invención proponer una nueva solución inyectable farmacéuticamente aceptable para reducir significativamente el tiempo de aclaración del vítreo enturbiado por una hemorragia, mediante lo cual se

20 podría llevar a cabo el examen y diagnóstico oportunos de la lesión en el ojo



que ha producido la hemorragia vítrea y con ello proponer el tratamiento que corresponda.

Otro objeto es abreviar el tiempo de aclaración del vítreo aplicando un tratamiento efectivo para reabsorción de la hemorragia vítrea a fin de  
5 posibilitar la realización, de ser necesarios, de procedimientos quirúrgicos transvítreos típicamente utilizados para reparar el sitio de la hemorragia y/o reparar algún desgarro o desprendimiento de la retina acompañante.

Un objeto mas de la presente invención es proponer un método de inyección intravítrea de una solución oftálmica que puede evitar la necesidad  
10 de una cirugía de vitrectomía, y con ello los altos costos, riesgos e inconvenientes que este tipo de intervención quirúrgica conlleva asociados.

Para cumplir con los objetos anteriormente señalados se propone una solución oftálmica, farmacéuticamente adecuada, que se inyecta en el cuerpo vítreo del ojo para aclarar el enturbiamiento hemorrágico en un tiempo  
15 excepcionalmente corto.

Esta nueva alternativa propone una solución formulada principalmente por una sustancia esencialmente hiperosmótica, para ser inyectada en la cavidad vítrea de pacientes con hemorragia vítrea para de esta manera promover una reabsorción rápida y efectiva de la hemorragia para poder  
20 realizar un diagnóstico oportuno y certero de la patología de fondo, así como

para tratar la causa subyacente de la hemorragia vítrea.

### **DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS**

La figura 1 ilustra una gráfica que muestra el comportamiento de la  
5 hemorragia vítrea (HV) en un primer grupo de un modelo experimental  
practicado en conejos en el que el tratamiento de la hemorragia por inyección  
intravítrea se llevó a cabo usando placebo.

La figura 2 ilustra en gráfica el comportamiento de la hemorragia vítrea  
(HV) en un segundo grupo experimental de conejos sometido a tratamiento  
10 con una inyección intravítrea de una solución cuyo ingrediente activo es urea  
o carbamida, denominada aquí AL025.

La figura 3 ilustra otra gráfica del comportamiento de la hemorragia  
vítrea (HV) en un tercer grupo experimental sometido a tratamiento con la  
nueva solución inyectable.

15 La figura 4 es una gráfica comparativa del comportamiento de la  
hemorragia vítrea (HV) en los tres modelos experimentales desarrollados, que  
se representan en las figuras anteriores.

### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

20 La presente invención se relaciona con una solución oftálmica para ser

aplicada por inyección en el cuerpo vítreo del ojo de un paciente que ha sufrido de una hemorragia vítrea. La nueva solución inyectable ha sido formulada para el tratamiento de hemorragias vítreas y su inyección intraocular favorece la reabsorción de la hemorragia en el cuerpo vítreo en un tiempo excepcionalmente corto, lo que permite que el paciente pueda ser revisado y diagnosticado oportunamente de la lesión que ha provocado dicha hemorragia.

Las figuras 1 a 3 son gráficas correspondientes a respectivos modelos experimentales llevados a cabo en conejos a los que se les indujo una hemorragia en el cuerpo vítreo de solo uno de sus ojos. Para ello, se les tomó 0.05 ml de sangre autóloga, sin anticoagulante, de la vena dorsal de la oreja y se les inyectó dicha sangre en el ojo derecho. Al día siguiente, se les practicó una evaluación clínica y valoración de la severidad de la hemorragia vítrea mediante oftalmoscopia indirecta. Para efectos de este estudio, se establecieron los siguientes parámetros de hemorragia vítrea, según la severidad de la misma:

HV 0 = Ninguna evidencia de hemorragia vítrea

HV+ = Hemorragia vítrea que permite definir con detalle el nervio óptico y mácula.

HV++ = Hemorragia vítrea que no permite definir detalles del nervio

óptico y mácula.

HV+++ = Hemorragia vítrea que no permite visualización del nervio  
óptico y mácula.

Para todos los casos, se determinó llevar el estudio correspondiente  
5 durante un periodo de 53 días, en el transcurso del cual se practicaron  
valoraciones clínicas de la severidad de la hemorragia vítrea los días 1, 2, 7,  
21, 38 y 53, con el objeto de determinar el comportamiento de la hemorragia  
en las especies sometidas a estudio.

Asimismo, para la realización de estos estudios se ha elegido el séptimo  
10 día posterior a la inducción de la hemorragia vítrea para administrar la  
inyección de la solución correspondiente en cada modelo experimental de las  
figuras 1 a 3. Esto con la finalidad de que la sangre inyectada en la cavidad  
vítrea de los conejos haya podido dispersarse en el vítreo. Sin embargo, es  
importante señalar que, salvo que haya contraindicaciones, la inyección puede  
15 aplicarse al paciente en cualquier momento una vez diagnosticado con  
hemorragia vítrea.

De esta manera, para el caso del modelo de la figura 1, se aplicó una  
inyección intravítrea de una solución sin eficacia terapéutica (placebo) en el  
ojo derecho de los conejos. Como se puede observar en la gráfica, el  
20 comportamiento de la hemorragia vítrea se mantuvo prácticamente uniforme

hasta el final del periodo de estudio. Cuando mucho, se registró una ligera disminución en el grado de la hemorragia a partir del día 38 de dicho periodo, que seguramente se debió a la reabsorción natural de la hemorragia. Esta disminución, sin embargo, no fue suficiente para obtener condiciones favorables para la visualización de la retina.

En el segundo modelo experimental (figura 2), al séptimo día de haber inducido la hemorragia vítrea en el ojo derecho de los conejos, se les aplicó una inyección intravítrea de una solución denominada AL025. Esta solución consistió de urea ó carbamida. Para este modelo experimental, se observó que después de aplicada la inyección intravítrea de la solución AL025 la hemorragia vítrea empezó a disminuir a partir de la tercera semana del periodo de estudio. No obstante, como se observa en la gráfica de la figura 2, aunque el grado de la hemorragia vítrea decreció, ésta se mantuvo por encima de un grado mayor de 1.0 al final del periodo predeterminado de 53 días.

Haciendo referencia ahora a la figura 3, ésta corresponde a la gráfica del modelo experimental desarrollado para el tratamiento de la hemorragia vítrea inyectando en el cuerpo vítreo del ojo de las especies utilizadas una dosis terapéuticamente efectiva de la nueva solución oftálmica, denominada aquí AL027, que favorece la reabsorción de la hemorragia vítrea. Como se observa en la gráfica de comportamiento de la hemorragia vítrea, después de aplicada

la inyección de la solución AL027 al séptimo día, el grado de la hemorragia empezó a disminuir gradualmente hasta llegar a un valor no mayor de 0.2 de grado de hemorragia al final del periodo de estudio de 53 días preestablecido.

Por su parte, la gráfica de la figura 4 es representativa del comportamiento de la hemorragia vítrea después de aplicada la inyección en cada modelo experimental descrito con antelación. Esta gráfica permite comparar el comportamiento de la hemorragia en cada modelo y como se aprecia en ella la inyección intravítrea de la solución AL027 supera con mucho a aquellas utilizadas en la realización de este estudio.

Los resultados obtenidos en los modelos antes descritos y otros adicionales que se han llevado a cabo usando la nueva solución oftálmica han demostrado su viabilidad en el tratamiento para la aclaración de hemorragias vítreas. Por consiguiente, la solución AL027 materializa una nueva opción terapéutica para el tratamiento efectivo y seguro de dichas hemorragias.

La nueva solución oftálmica para inyección intravítrea está formulada esencialmente de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un ingrediente activo y una cantidad farmacéuticamente aceptable de una solución transportadora; en donde el ingrediente activo es manitol y está presente en la solución en una concentración suficientemente efectiva para obtener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, el manitol estaría presente en la nueva

solución en un porcentaje de 5% a 30% en peso de la misma.

Por otra parte, la solución transportadora puede ser Sophisen (Marca Registrada) y ésta estaría presente en la solución en un porcentaje que va de 0.05% a 20% en peso. La solución oftálmica Sophisen está protegida por la  
5 patente Mexicana No. 204310, patente Europea No. 0868 909 A2 y patente norteamericana No. 6,071,958, todas ellas propiedad del mismo solicitante. Adicionalmente, la solución AL027 comprende 0.01% a 5% en peso de fosfato monobásico de sodio monohidratado, 0.01% a 5% en peso de fosfato dibásico de sodio anhidro y agua inyectable en una proporción adecuada.

10 En una modalidad ejemplificativa de realización de la solución AL027 para aclaración de hemorragias vítreas, dicha solución comprende manitol como ingrediente activo en una cantidad de 20 mg; 0.1 ml de Sophisen; 0.1 g de fosfato monobásico de sodio monohidratado; 0.1 g de fosfato dibásico de sodio anhidro y 100 ml de agua inyectable. El pH de la solución obtenida con  
15 la mezcla de los ingredientes anteriores es del orden de 7.2 y la osmolaridad de dicha solución es de 1400 mOsm/kg.

La anterior formulación se propone como un ejemplo de realización de la nueva solución oftálmica inyectable, sin embargo, en ninguna forma deberá interpretarse en sentido limitativo.

20 Para todos los modelos experimentales antes descritos, se decidió

aplicar solo una inyección de la solución empleada al séptimo día de inducida la hemorragia vítrea. Se prefirió no administrar inyecciones adicionales durante el periodo de tratamiento por el riesgo latente de provocar posibles lesiones ulteriores como endoftalmitis, catarata traumática o desgarros y desprendimientos de retina durante el proceso de inyección de las soluciones aplicables en cada modelo.

No obstante lo anterior, es importante señalar que el método de tratamiento para la reabsorción de la hemorragia vítrea bien puede consistir en administrar mas de una inyección intravítrea de una dosis farmacéuticamente efectiva de la solución AL027, si llega a ser necesario y terapéuticamente recomendable.

En cada uno de los modelos experimentales antes descritos, el procedimiento de inyección intravítrea se realizó de la siguiente manera: previamente inducida la hemorragia vítrea en los conejos, con una jeringa de insulina precargada y armada con aguja calibre 27 se penetró la esclera a 3 mm del limbo esclerocorneal, sobre el cuadrante temporal superior, dirigiendo la aguja hacia el centro de la cavidad vítrea; una vez ubicada aquí, se descargó 5 microlitros de la solución empleada en cada modelo experimental y posteriormente se retiró la aguja, haciendo contrapresión en el sitio de inserción de la aguja con hisopo estéril y aplicación tópica oftálmica de una



solución de ciprofloxacina, como medida profiláctica.

Además de la evaluación y valoración hechas del grado de hemorragia vítreo, se evaluaron también aspectos clínicos de seguridad cuyos resultados indican que la solución oftálmica AL027 es segura. Para tal efecto, se evaluó la seguridad del AL027 mediante electroretinograma y ultrasonido B, y se obtuvieron resultados satisfactorios.

La elaboración de la nueva solución AL027, puede seguir un proceso como el que a continuación se describe:

Verter en un recipiente de acero inoxidable 800 ml de agua para inyectables a una temperatura de  $40^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$ ; iniciar la agitación a  $200 \text{ rpm} \pm 50 \text{ rpm}$  y mantenerla constante durante todo el proceso de preparación; agregar lentamente 200 g de un ingrediente activo, tal como manitol; enfriar la solución hasta que alcance una temperatura menor a  $35^{\circ} \text{C}$ ; agregar 1.0 g de fosfato monobásico de sodio monohidratado; agregar 5.1 g de fosfato dibásico de sodio anhidro; agregar 1.0 ml de Sophisen; aforar a volumen de 1 litro con agua para inyectables; y agitar a  $200 \text{ rpm} \pm 50 \text{ rpm}$  hasta obtener homogeneidad completa.

Con referencia a la solución transportadora Sophisen, ella está constituida como sigue: 10.20% en peso de estearato de polioxilo 40; 0.15% en peso de edetato disódico dihidratado; 1.03% en peso de cloruro de sodio;

0.14% en peso de ácido bórico; 0.32% en peso de ácido sórbico; 0.06% en peso de bisulfito de sodio y 88.00% en peso de agua destilada.

Si bien el proceso antes descrito lleva a la obtención de la solución oftálmica, se comprenderá que puede haber algunas otras variantes o procesos  
5 que conduzcan a la formulación de dicha solución sin que se aparten del concepto inventivo que aquí se reivindica. De esta forma, el proceso anterior se propone únicamente a título de ejemplo de realización de la novedosa solución oftálmica.

No obstante que la invención ha sido descrita como antecede, en apego  
10 a su forma de realización o modalidad preferida, se cree que algunas otras variantes y modificaciones pueden derivarse a partir de las enseñanzas contenidas en la descripción o pueden ser sugeridas por especialistas en esta materia. Por consiguiente, deberá entenderse que tales alternativas o modificaciones adicionales se considerarían para caer dentro del alcance de la  
15 presente invención, el cual se define en el siguiente capítulo reivindicatorio.

### REIVINDICACIONES

1. Una solución inyectable intravítrea para el tratamiento de hemorragias vítreas que comprende: una cantidad farmacéuticamente efectiva de un ingrediente activo; y una cantidad farmacéuticamente aceptable de una solución transportadora.  
5
2. La solución inyectable intravítrea de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el ingrediente activo es manitol.
3. La solución inyectable intravítrea de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la solución transportadora comprende: 10.20% en peso  
10 de estearato de polioxilo 40; 0.15% en peso de edetato disódico dihidratado; 1.03% en peso de cloruro de sodio; 0.14% en peso de ácido bórico; 0.32% en peso de ácido sórbico; 0.06% en peso de bisulfito de sodio y 88.00% en peso de agua destilada.
4. La solución inyectable intravítrea de conformidad con la reivindicación 1,  
15 caracterizada porque la solución transportadora es Sophisen.
5. La solución inyectable intravítrea de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el manitol se encuentra en una concentración tal que favorece la reabsorción de la hemorragia vítrea.
6. La solución inyectable intravítrea de conformidad con la reivindicación 3,  
20 caracterizada porque el manitol se encuentra presente en la solución en un

porcentaje de 5% a 30% en peso.

7. La solución inyectable intravítrea de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el Sophisen está presente en la solución en un porcentaje de 0.05% a 20% en peso.

5 8. La solución inyectable intravítrea de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el pH de la solución es de aproximadamente 7.2.

9. La solución inyectable intravítrea de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la solución tiene una osmolaridad de aproximadamente 1400 mOsm/kg.

10 10. Un método para el tratamiento de hemorragias vítreas que consiste en aplicar al menos una inyección de una solución oftálmica, farmacéuticamente aceptable, en el humor vítreo del ojo que presenta una hemorragia derivada de una lesión o enfermedad.

11. El método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque  
15 comprende aplicar al menos una dosis terapéuticamente efectiva de la solución inyectable de la reivindicación 1, en el humor vítreo de un paciente diagnosticado con hemorragia vítrea.

12. Un método para la aclaración de hemorragias vítreas que comprende la inyección, en el cuerpo vítreo del ojo de un paciente, de una solución  
20 oftálmica, como la que se reclama en la reivindicación 1.

13. El método de la reivindicación anterior, que está dirigido a evitar una cirugía de vitrectomía en pacientes con hemorragia vítrea, mediante la aplicación de al menos una inyección intraocular de una solución oftálmica formulada para la reabsorción de la hemorragia.
- 5 14. El nuevo uso del manitol como ingrediente activo de una solución inyectable en el cuerpo vítreo del ojo para el tratamiento de hemorragias vítreas.
- 10 15. Un método para la preparación de una solución oftálmica para inyección intravítrea para el tratamiento de hemorragias vítreas, caracterizado porque comprende: verter en un recipiente de acero inoxidable 800 ml de agua para inyectables a una temperatura de  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ; iniciar la agitación a 200 rpm  $\pm 50$  rpm y mantenerla constante durante todo el proceso de preparación; agregar lentamente 200 g de un ingrediente activo, tal como manitol; enfriar la solución hasta que alcance una temperatura menor a  $35^{\circ}\text{C}$ ; agregar 1.0 g
- 15 de fosfato monobásico de sodio monohidratado; agregar 5.1 g de fosfato dibásico de sodio anhidro; agregar 1.0 ml de Sophisen; aforar a volumen de 1 litro con agua para inyectables; y agitar a 200 rpm  $\pm 50$  rpm hasta obtener homogeneidad completa.
- 20 16. Una solución inyectable intravítrea para el tratamiento de hemorragias vítreas que comprende: una cantidad farmacéuticamente efectiva de manitol;

0.01% a 5% en peso de fosfato monobásico de sodio monohidratado; 0.01% a 5% en peso de fosfato dibásico de sodio anhidro y 100 ml de agua inyectable.

17. La solución inyectable intravítrea de la reivindicación 17, en la que el manitol está presente en un porcentaje de 5% a 30% en peso de la solución.

5 18. La solución inyectable intravítrea de la reivindicación 17, que incluye además 0.05% a 20% en peso de una solución transportadora.

19. La solución inyectable intravítrea de la reivindicación 17, en donde la solución transportadora es Sophisen.

10

15

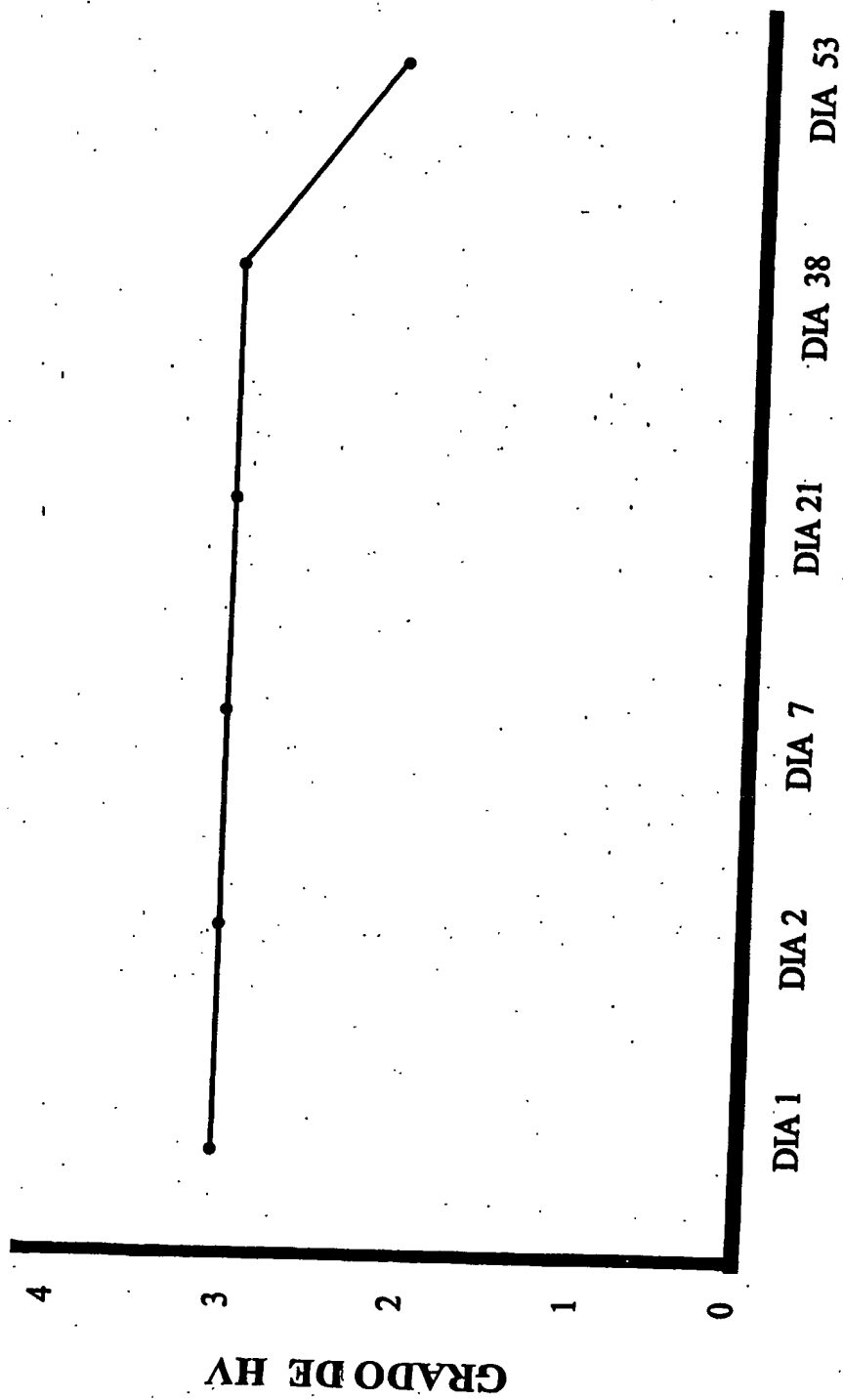
20

## **RESUMEN DE LA INVENCION**

La presente invención se relaciona con una solución oftálmica para la aclaración de hemorragias vítreas. Mas específicamente, se trata de una  
5 solución inyectable intraocular, farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de la hemorragia vítrea, mediante la cual se promueve la reabsorción de dicha hemorragia. Con ello se posibilita la aclaración de la hemorragia vítrea en un periodo de tiempo significativamente corto para permitir el diagnóstico oportuno de la lesión y la reparación del daño que ha  
10 producido la hemorragia en el cuerpo vítreo. La solución oftálmica de la presente invención se inyecta al menos una vez en el humor vítreo del paciente en una dosis terapéuticamente efectiva para obtener el resultado deseado.

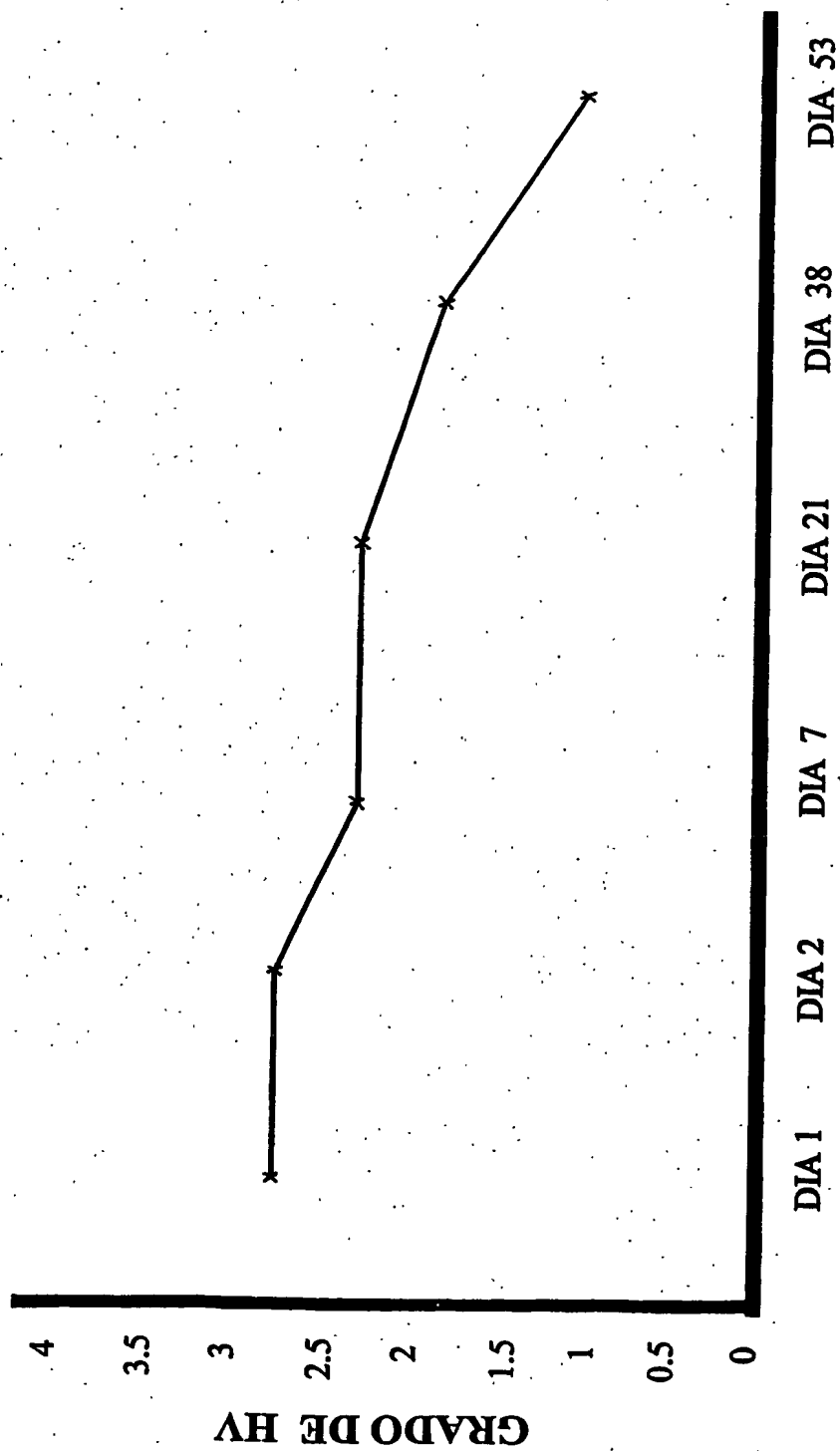
15

20

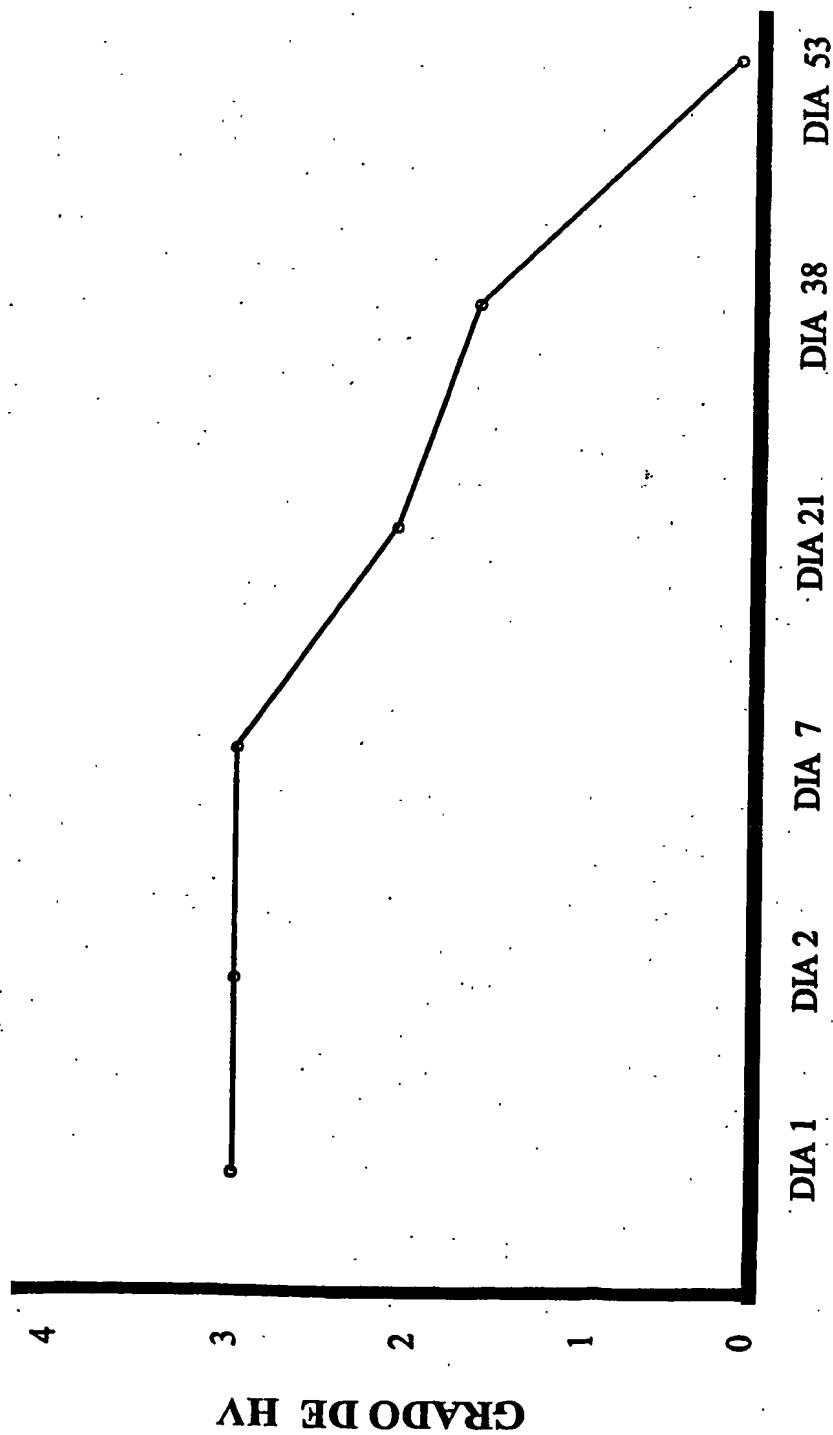


**FIG. 1**

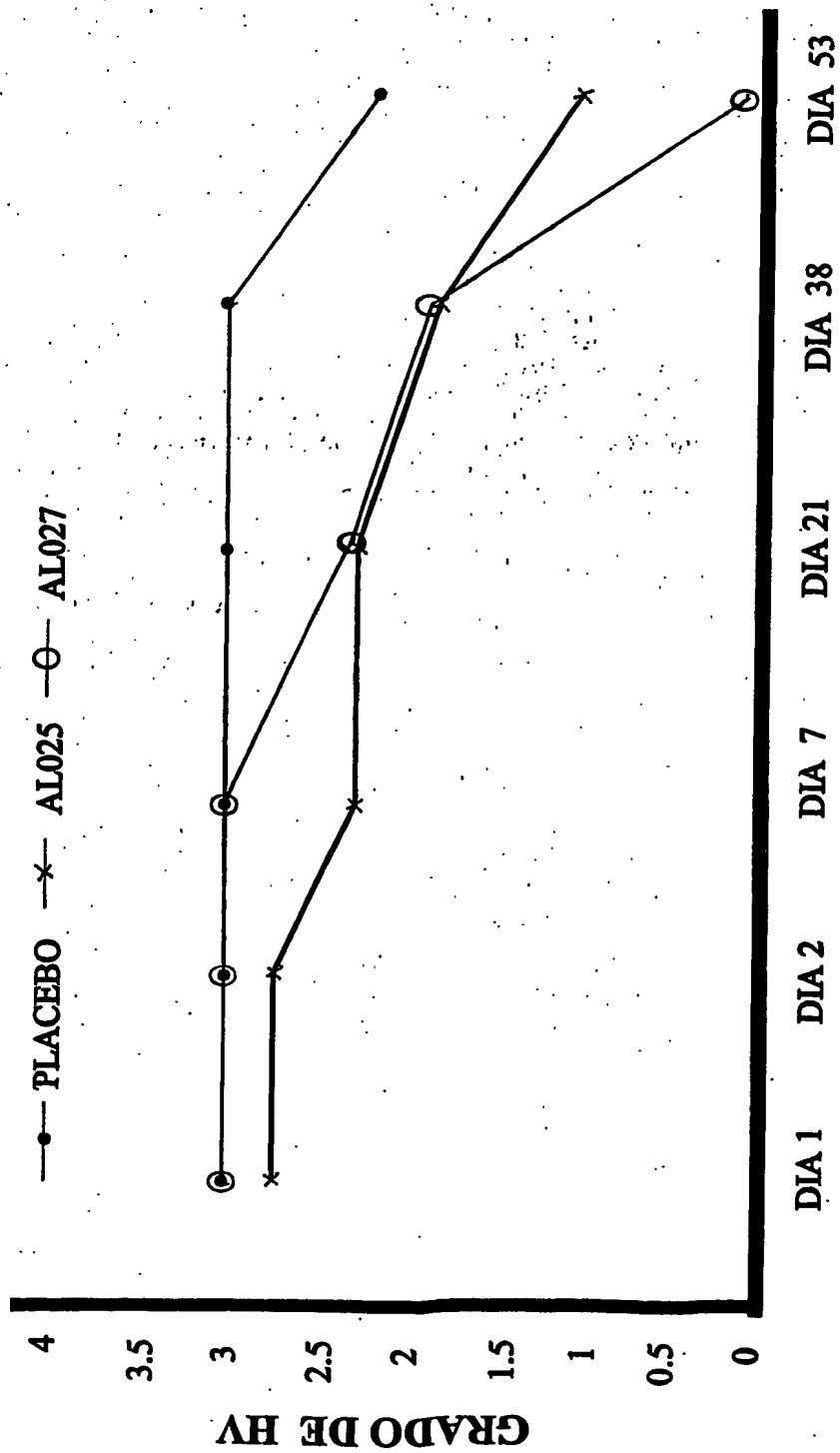




**FIG. 2**



**FIG. 3**



**FIG. 4**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**